

УДК 606:614.4:578.834.1
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-4-216-227>

ШИФР СПЕЦИАЛЬНОСТЬ
 03.01.06 Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)
 14.01.09 Инфекционные болезни



Анализ перспективных направлений создания вакцин против COVID-19

Г. Г. Онищенко¹, Т. Е. Сизикова², В. Н. Лебедев², С. В. Борисевич^{2,*}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Октябрьская, д. 11, Сергиев Посад-6, Московская область, 141306, Российская Федерация

На начало ноября 2020 г. в мире зарегистрировано 50 млн случаев COVID-19. Для формирования коллективного иммунитета, который будет препятствовать возникновению повторных вспышек заболевания, этот показатель является явно недостаточным. Карантинные мероприятия способны лишь в какой-то мере ограничить распространение заболевания, поэтому актуальным является вопрос о создании специфических средств профилактики в отношении данной нозологической формы, направленных на искусственное формирование коллективного иммунитета против COVID-19. В основе коллективного иммунитета лежит не прямая защита человеческой популяции в целом при иммунизации определенной его части. Вакцинация является наиболее действенным способом предотвращения развития эпидемической вспышки. Цель работы — анализ перспективных направлений создания вакцин против новой коронавирусной инфекции COVID-19. Представлены результаты обобщения информации о разработке и клинических исследованиях вакцин против COVID-19 в различных странах, проведен анализ достоинств и недостатков различных платформ для создания вакцин (аттенуированные, инактивированные, субъединичные, ДНК- и РНК-вакцины, векторные рекомбинантные вакцины). Представлен возможный дизайн вакцин нового поколения. Сделан вывод о том, что вакцины против COVID-19 могут быть созданы как для иммунизации групп высокого риска, так и для проведения массовой иммунизации. Приоритетное положение при решении второй из указанных задач занимает создание векторных рекомбинантных вакцин на основе аденовируса человека или обезьян, массовое производство которых уже анонсировано.

Ключевые слова: COVID-19; вирус SARS-CoV-2; аттенуированные вакцины; инактивированные вакцины; субъединичные вакцины; ДНК-вакцины; РНК-вакцины; векторные рекомбинантные вакцины; клинические исследования; коллективный иммунитет

Для цитирования: Онищенко ГГ, Сизикова ТЕ, Лебедев ВН, Борисевич СВ. Анализ перспективных направлений создания вакцин против COVID-19. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(4):216–227. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-4-216-227>

* Контактное лицо: Борисевич Сергей Владимирович; 48cnii@mail.ru

Analysis of Promising Approaches to COVID-19 Vaccine Development

G. G. Onishchenko¹, T. E. Sizikova², V. N. Lebedev², S. V. Borisevich^{2,*}

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² 48 Central Scientific Research Institute, 11 Oktyabr'skaya St., Sergiev Posad-6, Moscow Oblast 141306, Russian Federation

The number of confirmed COVID-19 cases worldwide amounted to 50 million at the beginning of November 2020. This is clearly not enough for the formation of herd immunity, which will prevent repeated outbreaks of the disease. Quarantine measures can only curb the spread of the disease to some extent, therefore specific preventive measures are needed to create collective immunity to COVID-19. The underlying principle of collective immunity is indirect protection of the whole of the population by immunising a certain part of it. Vaccination is the most effective approach to prevention of epidemic outbreaks. The aim of the study was to analyse promising approaches to the development of vaccines against novel coronavirus COVID-19 infection. The paper summarises data on development studies and clinical trials of COVID-19 vaccines conducted in different countries. It analyses the pros and cons of different platforms for vaccine development (attenuated vaccines, inactivated vaccines, subunit vaccines, DNA and RNA vaccines, recombinant vector vaccines). The paper presents a potential design of novel vaccines. It was concluded that COVID-19 vaccines might be developed both for immunising high-risk groups and for mass immunisation. An optimal solution for the second task would be to develop human or monkey adenovirus vector-based vaccines whose mass production has already been unveiled.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2 virus; attenuated vaccines; inactivated vaccines; subunit vaccines; DNA vaccines; RNA vaccines; recombinant vector vaccines; clinical trials; herd immunity

For citation: Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. Analysis of promising approaches to COVID-19 vaccine development. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* = *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(4):216–227. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-4-216-227>

***Corresponding author:** Sergey V. Borisevich; 48cnii@mil.ru

Вспышка нового коронавирусного заболевания, впоследствии получившего название COVID-19, начавшаяся в декабре 2019 г. в г. Ухань (КНР)¹ [1], переросшая в объявленную ВОЗ 11 марта 2020 г. пандемию, охватившую свыше 200 стран, по-прежнему продолжает оказывать огромное воздействие на социальную, экономическую, политическую и культурную сферы деятельности человечества.

Быстрому распространению заболевания способствовали следующие факторы:

- человечество столкнулось с новым зооантропонозом; коллективный иммунитет, необходимый для предотвращения распространения заболевания, отсутствует;

- при отсутствии эффективных средств специфической профилактики и лечения заболевания в качестве основного средства борьбы с распространением COVID-19 стали ограничительные меры — изоляция больных, эффективность которой естественным образом является сниженной ввиду характерного для COVID-19 большого числа легких и даже бессимптомных случаев, при которых тем не менее происходит трансмиссия возбудителя, а также общее снижение числа социальных контактов в популяции, для эффективного контроля которого, однако, требуется введение жестких ограничительных мер.

На начало ноября 2020 г. в мире зарегистрировано 50 млн случаев заболевания². Даже с учетом того, что реальное количество больных COVID-19 намного выше, тем не менее оно недостаточно для формирования коллективного иммунитета, который будет препятствовать дальнейшему распространению заболевания.

Очевидно, что карантинные мероприятия способны лишь в какой-то мере ограничить распространение заболевания COVID-19 [2], поэтому актуальным является вопрос о создании специфических средств профилактики в отношении данной нозологической формы, направленных на искусственное формирование популяционного иммунитета против COVID-19. Трансмиссия вируса SARS-CoV-2 может быть блокирована посредством коллективного иммунитета, приобретенного при иммунизации определенной доли популяции, при этом вакцина защищает не только подвергнувшегося вакцинации, но и косвенно неиммунизированных людей.

Концепция «коллективного иммунитета» опирается на непрямую защиту человеческого коллектива в целом с помощью иммунизации определенной его части [3]. В результате достижения необходимого уровня коллективного иммунитета происходит обрыв цепочек распространения инфекции, что

препятствует расширению масштабов эпидемии. Вакцинация является наиболее действенным способом предотвращения распространения заболевания. Ее проведение может снизить риск заражения вирусом SARS-CoV-2, долю тяжелых случаев и летальных исходов.

Цель работы — анализ перспективных направлений создания вакцин против новой коронавирусной инфекции COVID-19.

При разработке вакцины против COVID-19 актуальной задачей является не только создание препарата, предназначенного в качестве профилактического средства для ограниченных по численности групп риска (медицинские работники, а также лица, непосредственно контактировавшие с больными) [4], но и создание препарата, пригодного для проведения массовой иммунизации.

Интенсивная разработка вакцин против COVID-19 проводится в ряде стран. Согласно прогнозу ВОЗ (февраль 2020 г.), вакцина против COVID-19 может быть доступна не ранее чем через 18 месяцев (то есть в августе 2021 г.)³. Необходимо отметить, что на создание вакцины против инфекционных заболеваний обычно уходит несколько лет. Например, в области создания средств специфической профилактики коронавирусных инфекций проводились исследования по разработке вакцин против MERS и SARS. Так, для вакцины против MERS (Оксфордский университет, Великобритания) в клинических исследованиях II фазы была показана высокая иммуногенность⁴. Однако до августа 2020 г. не было ни одной зарегистрированной вакцины от коронавирусных инфекций⁵.

Быстрое распространение заболевания послужило стимулом для национальных правительств и международных альянсов, финансирующих процесс создания вакцин. Объединением по инновационным технологиям в области противоэпидемических препаратов (The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, CEPI) совместно с Глобальным альянсом по вакцинам и иммунизации (Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI) был создан фонд, предназначенный для проведения исследований кандидатных вакцин [5].

4 мая 2020 г. ВОЗ анонсировала развертывание международной программы Solidarity Trial⁶ для проведения одно-временной оценки вакцин, находящихся на этапе клинических исследований II–III фазы. Предпринятые усилия привели к определенным результатам. В марте 2020 г. были разработаны кандидатные вакцины, с четырьмя из которых были начаты клинические исследования [5].

В апреле 2020 г. поступила информация о разработке 115 вакцин против COVID-19, по меньшей мере 6 из которых,

¹ В Китае обнаружен новый вид коронавируса. 10.01.2020. ВОЗ. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/01/novel-coronavirus-emerges-in-china>

² WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>

³ Grenfell R, Drew T. Here's why it's taking so long to develop a vaccine for the new coronavirus. 17.02.2020. ScienceAlert. <https://www.sciencealert.com/who-says-a-coronavirus-vaccine-is-18-months-away>

⁴ MERS vaccine shows promise in clinical trial, say researchers. 27.04.2020. EPR. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/117962/mers-vaccine-shows-promise-in-clinical-trial-say-researchers>

⁵ Минздрав России зарегистрировал первую в мире вакцину от COVID-19. 11.08.2020. Минздрав России. <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/08/11/14657-minzdrav-rossii-zaregistroval-pervuyu-v-mire-vaktsinu-ot-covid-19>

⁶ Вступительное слово «Объединение усилий для ускорения разработки, производства и справедливого распределения вакцин, средств диагностики и лечения COVID-19». Онлайн-мероприятие Европейской комиссии по объявлению взносов. 04.05.2020. ВОЗ. <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-on-line-pledging-event-hosted-by-the-european-commission>

<https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

согласно оценке SEPI, могут быть одобрены для проведения клинических исследований. Согласно другим данным, для проведения одновременных исследований могут быть отобраны 10 вакцин, из которых в дальнейшем следует выбрать наиболее перспективные для заключительного лицензирования их производства [5].

В мае 2020 г. ВОЗ сообщила о находящихся в стадии разработки 159 кандидатных вакцинах против COVID-19, 5 из которых проходили фазу I–II и еще 7 — фазу I клинических исследований. По данным ВОЗ, на начало июля 2020 г. на стадии клинических исследований находились 17 различных видов вакцин против COVID-19⁷.

На начало ноября 2020 г. клинические исследования I–III фазы проходят 7 различных видов вакцин против COVID-19.

В частности:

- биофармацевтическая компания Altimune (США) разработала интраназальную вакцину против COVID-19 на основе технологической платформы, аналогичной противогриппозной вакцине NasoVAX[™], разработанной данной компанией⁸;

- компания Medicago (Канада) разрабатывает вакцину против COVID-19 на основе вирусоподобных частиц вируса SARS-CoV-2⁹;

- компании Inovio Pharmaceuticals (США) и Институт здравоохранения Кореи (Южная Корея) разрабатывают новую коронавирусную вакцину INO-4800. Уже к 3 марта 2020 г. было подготовлено 3000 доз препарата для проведения клинических исследований в США, КНР и Южной Корее. Для проведения фазы III клинических исследований (или использования в экстренных случаях) Inovio Pharmaceuticals изготовила 1 млн доз вакцины¹⁰;

- компания Entos Pharmaceuticals (США) разрабатывает ДНК-вакцину Fusogenix на основе платформы доставки лекарств Fusogenix для предотвращения COVID-19, представляющей собой протеолипидный носитель, предназначенный для доставки нескольких эпитопов структурных белков вируса SARS-CoV-2, которые будут стимулировать иммунный ответ в организме¹¹;

- Институт в Сياتле Vaccine Research Center и компания Moderna, Inc. (США) разработали вакцину мРНК-1273, которая представляет собой РНК, кодирующую S белок вируса SARS-CoV-2. Клинические исследования начались в марте 2020 г. в трех центрах на территории США. В исследованиях фазы I участвовали 45 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 45 лет. При проведении исследований изучено влияние величины иммунизирующей дозы (25, 100 или 250 мкг с интервалом 28 сут)¹². Moderna, Inc. завершила набор 30000 участников для исследования фазы III кандидатной вакцины мРНК-1273 против COVID-19, которое проводится в сотрудничестве с Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний. На 22.10.2020 более 25650 участников получили вторую вакцинацию¹³;

- Научно-исследовательский институт MIGAL (Израиль) модифицировал для профилактики COVID-19 вакцину против

вируса инфекционного бронхита (IBV), разработанную для профилактики заболевания, этиологическим агентом которого является коронавирус птиц. Фрагмент НК, включенный в вакцину, имеет высокое генетическое сходство с коронавирусом человека. При проведении доклинических исследований была показана активность данной вакцины¹⁴;

- компания Tonix Pharmaceuticals (США) создала вакцину TNX-1800, которая представляет собой модифицированный вирус оспы лошадей, экспрессирующий S белок SARS-CoV-2¹⁵;

- компания Clover Biopharmaceuticals (США) разработала рекомбинантную субъединичную вакцину, при этом трансляция вирусспецифического белка проводится при использовании культур клеток млекопитающих. Данная вакцина проходит I фазу клинических исследований¹⁶;

- ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России разработало вакцину Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, и Гам-КОВИД-Вак-Лео Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 («Спутник V»), которая стала первой в мире зарегистрированной вакциной против COVID-19¹⁷.

Необходимо отметить, что основные элементы стратегии получения защитных препаратов против COVID-19 были уже разработаны ранее применительно к другим эмерджентным инфекционным заболеваниям, в отношении которых отсутствовали эффективные медицинские средства защиты, например лихорадки Эбола [6].

Потенциальные вакцины могут быть разделены на следующие типы: аттенуированные, инактивированные, ДНК- и РНК-вакцины, субъединичные (пептидные) на основе наночастиц и векторные рекомбинантные вакцины. В последних в качестве вектора используют какой-либо апатогенный либо слабопато-генный для человека вирус (вирус везикулярного стоматита, аденовирусы, вирус вакцины, лентивирусы). Сведения о технологических платформах для создания вакцин против COVID-19 представлены в таблице 1.

Прежде чем рассматривать достоинства и недостатки приведенных в таблице 1 технологических платформ, рассмотрим общие требования, предъявляемые к препаратам данного класса.

В идеале вакцина должна:

- вызывать долговременный иммунитет при однократном введении;

- обладать перекрестной реактивностью по отношению к различным генетическим линиям возбудителя;

- иметь незначительный риск возникновения поствакцинальных осложнений.

При всем этом стоимость вакцины не должна быть ограничивающим фактором для ее массового применения.

⁷ COVID-19 Virtual Press conference. 2 July 2020. WHO.

⁸ Single dose intranasal COVID-19 vaccine. Altimune; 2020. <https://altimmune.com/adcovid/>

⁹ Medicago announces positive results in animal trials for its vaccine candidate against COVID-19. 14.05.2020. Press release. Medicago; 2020.

¹⁰ Safety, tolerability and immunogenicity of INO-4800 for COVID-19 in healthy volunteers (NCT04336410). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336410>

¹¹ Лечение коронавируса 2020: вакцины и лекарственные препараты для борьбы с COVID-19. <https://b-mag.ru/lechenie-koronavirusa-2020-vakciny-i-lekarstvennye-preparaty-dlja-borby-s-covid-19/>

¹² mRNA-1273 Clinical Development Program. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2020-08/COVID-02-Miller-508.pdf>

¹³ mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/mrna-1273-sars-cov-2-vaccine>

¹⁴ Safety, tolerability and immunogenicity of INO-4800 for COVID-19 in healthy volunteers (NCT04336410). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336410>

¹⁵ TNX-1800 (Coronavirus Vaccine). Scientific rationale for TNX-1800 as a vaccine for coronavirus. <https://www.tonixpharma.com/pipeline/tnx-1800-coronavirus-vaccine>

¹⁶ Clover biopharmaceuticals starts phase I COVID-19 vaccine trial. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/clover-vaccine-covid-19-trial>

¹⁷ <http://grls.rosminzdrav.ru>

Таблица 1. Перечень технологических платформ для создания вакцин против COVID-19
Table 1. List of technological platforms for COVID-19 vaccine development

| Технологическая платформа Technological platform | Общее количество кандидатов Total number of candidates | Количество вакцин, проходящих клинические исследования Number of vaccines in clinical trials |
|--|---|---|
| Нереплицирующий вирусный вектор Non-replicating viral vector | 15 | 8 |
| РНК-вакцины RNA vaccines | 19 | 5 |
| ДНК-вакцины DNA vaccines | 11 | 4 |
| Инактивированные вакцины Inactivated vaccines | 7 | 7 |
| Субъединичные вакцины Subunit vaccines | 47 | 13 |
| Реплицирующий вирусный вектор Replicating viral vector | 13 | 3 |
| Вирусоподобные частицы Virus-like particles | 7 | 2 |
| Живая аттенуированная вакцина Live attenuated vaccine | 3 | 0 |
| Реплицирующий бактериальный вектор Replicating bacterial vector | 1 | 0 |
| Платформа не идентифицирована Platform not identified | 36 | 0 |
| Общее количество Total number | 159 | 42 |

Следовательно, приоритетами при создании вакцин являются их безопасность и эффективность, а также возможность производства большого количества, измеряемого в миллиардах доз, для проведения глобальной вакцинации¹⁸.

В качестве основных методических проблем при создании вакцины против COVID-19 следует отметить следующие:

- отсутствие лабораторных животных, которые при экспериментальной инфекции адекватно воспроизводят признаки заболевания человека. В частности, при проведении доклинических исследований вакцин против COVID-19 на низших приматах возможно проведение оценки безопасности и иммуногенности, но не защитной эффективности вакцины. Возможным (но не исчерпывающим) решением данной проблемы может быть использование при проведении доклинических исследований вакцин против COVID-19 иммунодефицитных белых мышей, инфицирование которых вирусом SARS-CoV-2 заканчивается гибелью животных, либо оценка эффективности по достоверному снижению уровня накопления вируса в органах-мишенях животных [7];
- при проведении клинических исследований при оценке возможных последствий вакцинации против COVID-19 необходимо определить риски возникновения феномена ADE (антителозависимого усиления инфекции, развивающегося в ответ на белок S коронавируса), заключающегося в усилении инфекционного процесса вследствие образования инфекционных комплексов вирус-антитело, которые потенциально могут привести к изменению тропности возбудителя, то есть связывание вирионов становится возможным не только ACE2 альвеолярными пневмоцитами типа 2, но и (через FcγRIIA-рецептор) с моноцитами и макрофагами [8, 9].

Феномен ADE может проявляться при снижении концентрации вирусспецифических антител до уровня субнейтрали-

зующего спустя определенное время после проведенной иммунизации.

Преобладающая часть разрабатываемых в настоящее время вакцин (табл. 1) относится к так называемым вакцинам нового поколения. Основой для их разработки послужила опубликованная 11 января 2020 г. нуклеотидная последовательность геномной РНК вируса SARS-CoV-2¹⁹.

В таблице 2 представлены достоинства и недостатки каждого конкретного вида препаратов в плане возможности использования в качестве вакцины против COVID-19. При этом необходимо иметь в виду, что данные вакцины могут быть предназначены как для иммунизации групп высокого риска, так и для проведения массовой иммунизации.

В первую очередь вакцинации подлежат представители группы риска (медицинские работники, а также люди, непосредственно контактировавшие с лицами с подтвержденным диагнозом COVID-19) [4].

В этой связи необходимо отметить, что из всех перечисленных в таблице 1 платформ векторные рекомбинантные вакцины на основе реплицирующегося вирусного вектора обладают преимуществом в плане возможности их получения в промышленных масштабах, что обеспечит возможность проведения массовой иммунизации. Важность решения задачи вакцинации групп высокого риска обуславливает необходимость мониторинга всех (независимо от используемой платформы) разработок по созданию вакцины против COVID-19.

Молекулярно-биологические характеристики коронавируса, в частности роль белка S в механизме адсорбции вирусов на клетки (на поверхности вириона SARS-CoV-2 находятся до 40 подвижных «шипов», образуемых данным белком [10]), определяют дизайн вакцин нового поколения.

¹⁸ R&D Blueprint and COVID-19. WHO. <https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19>

¹⁹ Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. NCBI Reference Sequence: NC_045512.2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/NC_045512.1

Кандидатные вакцины против COVID-19 должны быть основаны на использовании в качестве антигенов отдельных субъединиц структурных белков S (обязательный компонент) и N (возможный дополнительный компонент) вируса SARS-CoV-2 (взятых отдельно или в комбинации), которые при введении обуславливают выраженный иммунный ответ (гуморальный и Т-клеточный). При этом желательно, чтобы вставка гена структурного белка S кодировала аминокислотную последовательность аргинин–аргинин–аланин–серин–валин–аланин–серин, которая является идентичной соответствующему участку белка человека ENaC-α [11].

Однако количество возможных путей создания вакцин нового поколения, включающих выбор платформы, выбор дизайна вакцины и способа ее получения, а также оценки предполагаемой эффективности вакцины при проведении до-

клинических исследований настолько велико, что каждую отдельную методику получения вакцины можно рассматривать в качестве самостоятельной научной разработки.

Вакцина становится доступной для использования только после завершения всего цикла клинических исследований. Основной составляющей предрегистрационных клинических исследований является мониторинг нежелательных реакций на вакцину. В клинических исследованиях фазы I проводят определение в первую очередь безопасности, а также иммуногенности кандидатной вакцины на ограниченной по численности (10–100) группе добровольцев (обычно здоровые взрослые). При проведении клинических исследований фазы II проводят оценку опасности потенциального побочного действия, иммунных реакций, а также определение оптимальной схемы иммунизации. Объем выборки при

Таблица 2. Достоинства и недостатки технологических платформ для создания вакцин против COVID-19
Table 2. Benefits and drawbacks of the technological platforms for COVID-19 vaccine development

| Технологическая платформа Technological platform | Достоинства Benefits | Недостатки Drawbacks |
|--|--|---|
| Живая аттенуированная вакцина Live attenuated vaccine | Потенциально самый эффективный вид вакцины для проведения иммунизации. Простота получения. Возможность получения в промышленных масштабах Potentially the most effective type of vaccine for immunisation. Easy to produce. Possibilities for industrial-scale production | Применительно к вакцинам против COVID-19 использование данной платформы маловероятно ввиду наличия большой доли бессимптомных форм протекания заболевания и связанной с этим неопределенностью данных, которые могли бы быть получены при проведении клинических исследований. Возможность реверсии аттенуированного штамма к дикому типу ввиду генетической пластичности коронавирусов The platform is unlikely to be used for COVID-19 vaccines due to the high proportion of asymptomatic cases and the associated uncertainty of data that could be obtained from clinical trials. Possibility of the attenuated strain reversion to the wild type due to genetic flexibility of coronaviruses |
| Инактивированные вакцины Inactivated vaccines | Простота получения. Реципрокность эпитопов инактивированного и нативного возбудителя Easy to produce. Reciprocity of epitopes of the inactivated and native pathogens | Относительно низкий уровень накопления вируса <i>in vitro</i> . Необходимость использования культуры клеток, лицензированной для получения вакцин. Относительно слабая иммуногенность и связанная с ней необходимость проведения повторной иммунизации Relatively low level of virus accumulation <i>in vitro</i> . The need to use a cell culture licensed for vaccine production. Relatively low immunogenicity and the associated need for re-immunisation |
| РНК-вакцины RNA vaccines | Наиболее простая конструкция, необходимая для производства специфического антигена в макроорганизме. Отсутствие возможности интеграции в геном человека The simplest construct that can produce specific antigen in a macroorganism. It is not capable of integrating into the human genome | Необходимость использования специальной аппаратуры для вакцинации. Относительно слабая иммуногенность и связанная с ней необходимость проведения повторной иммунизации. Сложность получения в промышленных масштабах The need to use special equipment for vaccination. Relatively low immunogenicity and the associated need for re-immunisation. Difficulties associated with industrial-scale production |
| ДНК-вакцины DNA vaccines | Оценены для целого ряда заболеваний, безопасны, слабореактогенны These vaccines have already been evaluated for a variety of diseases, they are safe and have low reactogenicity | Необходимость использования специальной аппаратуры для вакцинации (gene gun — генная пушка), относительно слабая иммуногенность и связанная с ней необходимость высоких иммунизирующих доз и проведения повторной иммунизации для достижения требуемого иммунного ответа The need to use special equipment for vaccination (gene gun), relatively low immunogenicity and the associated need for high immunisation doses and repeat immunisation in order to achieve the desired immune response |
| Субъединичные вакцины Subunit vaccines | Безопасны, слабореактогенны Safety, low reactogenicity | Относительно слабая иммуногенность и связанная с ней необходимость проведения повторной иммунизации Relatively low immunogenicity and the associated need for re-immunisation |
| Вирусоподобные частицы Virus-like particles | Безопасны Safety | Необходимость многократной иммунизации. Высокая стоимость вакцины. Сложный процесс получения, препятствующий ее серийному производству The need for multiple immunisations. A high cost of the vaccine. A complicated production process that hinders mass production |

| Технологическая платформа Technological platform | | Достоинства Benefits | Недостатки Drawbacks |
|---|--|--|--|
| Векторные рекомбинантные вакцины Recombinant vector vaccines | на основе аденовируса adenovirus-based | Наличие апробированных технологических платформ. Установленная эффективность вакцин на данной платформе. Возможность получения в промышленных масштабах Availability of time-tested technological platforms. Proven effectiveness of vaccines created using this platform. Possibilities for industrial-scale production | Неопределенность иммунного статуса макроорганизма (ранее перенесенное заболевание, вызванное аденовирусом, может негативно влиять на эффективность вакцины). Эффективный иммунный ответ при однократной иммунизации развивается при использовании высоких иммунизирующих доз, для повышения эффективности иммунизации необходимо проведение бустирования Lack of information about the macroorganism's immune status (a previous adenovirus infection may affect the vaccine's effectiveness). High immunisation doses are needed to elicit an effective immune response from single immunisation. Booster doses are required in order to increase immunisation effectiveness |
| | на основе вируса герпетического herpesvirus-based | Наличие апробированных технологических платформ. Для получения иммунного ответа достаточно проведения однократной иммунизации. Возможность получения в промышленных масштабах Availability of time-tested technological platforms. A single immunisation is sufficient for eliciting immune response. Possibilities for industrial-scale production | Возможны побочные действия: лейкопения, лимфопения и нейтропения в течение первых трех дней после вакцинации, артралгия, артриты примерно у 20% иммунизированных Potential side effects: leukopenia, lymphopenia and neutropenia during the first three days after vaccination, arthralgia, arthritis in about 20% of the vaccinated individuals |
| | на основе ортопоксвируса orthopoxvirus-based | Информационная емкость генома вектора, позволяющая проводить вставку нескольких гетерологических последовательностей The information capacity of the vector genome allows for insertion of several heterologous sequences | Неопределенность иммунного статуса макроорганизма. Возможное отсутствие эффекта при иммунизации наиболее уязвимой возрастной группы (люди пожилого возраста) ввиду того, что они прошли вакцинацию против оспы Lack of information about the macroorganism's immune status. Potential lack of effect when immunising the most vulnerable age group (elderly people) due to previous vaccination against smallpox |
| | на основе лентивирусов lentivirus-based | Способность лентивирусов к репликации в неделящихся клетках Lentiviruses are capable of replicating in non-proliferating cells | Отсутствие апробированных технологических платформ для создания на основе лентивирусов вакцин против вирусных инфекционных заболеваний Lack of time-tested technological platforms for production of lentivirus-based vaccines against viral infections |

этом составляет 100–1000 человек. Фаза III клинических исследований включает оценку эффективности кандидатной вакцины при профилактике заболеваний, сбор информации о разнородной иммунизированной популяции в течение продолжительного времени (обычно не менее 1 года). Объем выборки на этой стадии клинических исследований составляет 1000–10000 человек. Лишь после получения положительных данных фазы III осуществляется подача заявки на лицензирование в контролирующий орган о применении вакцины и разрешении ее использования.

Следует отметить, что в условиях чрезвычайной ситуации возможна регистрация вакцины по ускоренной схеме²⁰. Так, вакцина Гам-КОВИД-Вак и Гам-КОВИД-Вак-Лео (коммерческое название «Спутник V») зарегистрирована после проведения фазы I/II клинических исследований²¹, завершающихся 1 августа

2020 г. [12]. Вакцина получила свидетельство о регистрации от Минздрава России 11 августа 2020 г. и в соответствии с правилами, принятыми во время пандемии, может использоваться для вакцинации населения в России.

Данная вакцина, созданная на основе рекомбинантных аденовирусов человека 26 и 5 типа, в ходе нерандомизированных клинических исследований фазы I/II на 76 добровольцах в возрасте от 18 до 60 лет показала выработку как гуморального, так и Т-клеточного иммунного ответа у 100% иммунизированных [13]. Выработка гуморального иммунного ответа была подтверждена выявлением вирусспецифических антител, в том числе и вируснейтрализующих антител в сыворотке крови вакцинированных. Наличие клеточного иммунного ответа в результате вакцинации подтверждено активацией иммунных клеток добровольцев при взаимодействии с S белком вируса SARS-CoV-2.

²⁰ Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 (ред. от 01.09.2020) «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов».

²¹ О вакцине для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 «Гам-КОВИД-Вак», разработанной ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. <https://roszdravnadzor.gov.ru/news/22768>

Таблица 3. Сведения по кандидатным вакцинам против COVID-19, проходящим фазы I–III клинических исследований (по состоянию на ноябрь 2020 г.).
Table 3. Information on COVID-19 candidate vaccines in Phase I–III clinical trials (as of November 2020)

| Страна Country | Производитель/ спонсор Manufacturer/sponsor | Название вакцины Vaccine | Платформа Platform | Фаза исследова- ний (количество участников) Phase (number of subjects) | Время проведения Time of the trial | Источник литературы Literature source | Примечание Comments |
|-------------------|--|--------------------------------|---|--|--|---|---|
| КНР PRC | CanSino Biologics, Пекинский институт био- технологий и Академия военно-медицинских наук CanSino Biologics, Beijing Institute of Biotech- nology and Academy of Military Medical Sciences | Ad5-nCoV | Рекомбинантный аденовирус человека 5 типа в качестве вектора Recombinant adenovirus type 5 vector | I (100) | Март–декабрь 2020 March–December 2020 | Ссылка [5] сноска 22 Reference [5] Footnote ²² | Рандомизированные плацебо-контро- лируемые исследования Randomised, placebo-controlled trials |
| | | | | II (508) | | Ссылка [13] Reference [13] | |
| | | | | III (40000) | Сентябрь 2020– декабрь 2021 September 2020– December 2021 | Сноска ²³ Footnote ²³ | |
| | Sinovac Biotech Ltd. | Cogo- naVac | Инактивированный вирус SARS-CoV-2 Inactivated SARS-CoV-2 virus | I–II (744) I–II (422) | Апрель–декабрь, май–июнь 2020 April–December, May–June 2020 | Ссылка [14] сноска ²⁴ Reference [14] Footnote ²⁴ | |
| | | | | III (25540) | Июль 2020– октябрь 2021 July 2020–October 2021 | Сноска ²⁵ Footnote ²⁵ | |
| | Sinopharm Group Co., Ltd, Институт биологических продуктов, г. Пекин, Институт вирусологии, г. Ухань Sinopharm Group Co., Ltd, Beijing Institute of Biological Products, Wuhan Institute of Virology | б/н No name | Инактивированный вирус SARS-CoV-2 Inactivated SARS-CoV-2 virus | I–II (320) | | Ссылка [15] сноска ²⁶ Reference [15] Footnote ²⁶ | |
| | | | | III (48000) | Апрель 2020– июль 2021 April 2020–July 2021 | Сноска ²⁷ Footnote ²⁷ | |

²² Phase I clinical trial of a COVID-19 vaccine in 18–60 healthy adults (CTCOVID-19) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04313127). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313127>

²³ Phase III trial of a COVID-19 vaccine of adenovirus vector in adults 18 years old and above (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04526990). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526990>

²⁴ Safety and immunogenicity study of inactivated vaccine for prophylaxis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04352608). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04352608>

²⁵ Clinical trial for SARS-CoV-2 vaccine (COVID-19) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04582344). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04582344>

<https://chilereports.cl/en/news/2020/08/04/chile-initiates-clinical-study-for-covid-19-vaccine>

<https://www.scmp.com/news/world/americas/article/3106177/tests-show-coronavirus-vaccine-chinas-sinovac-safe-says-brazils>

<https://www.cnnindonesia.com/teknologi/20200805023946-199-532230/fakta-terbaru-uji-klinis-vaksin-covid-19-di-bandung>

²⁶ A randomized, double blind, placebo parallel-controlled phase I/II clinical trial for inactivated novel coronavirus pneumonia vaccine (Vero cells). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=52227>

²⁷ Maxwell C. Coronavirus: UAE authorises emergency use of vaccine for frontline workers. <https://www.thenationalnews.com/uae/health/coronavirus-uae-authorises-emergency-use-of-vaccine-for-frontline-workers-1.1077680>

Продолжение таблицы 3
Table 3 (continued)

| Страна Country | Производитель/ спонсор Manufacturer/sponsor | Название вакцины Vaccine | Платформа Platform | Фаза исследова- ний (количество участников) Phase (number of subjects) | Время проведения Time of the trial | Источник литературы Literature source | Примечание Comments |
|---------------------------|--|--------------------------------|---|--|--|---|---|
| КНР PRC | Генно-иммунный медицинский институт, г. Шэньчжэнь Shenzhen Geno-Immune Medical Institute | COVID-19/ aAPC | Вектор на основе лентивируса, вируспецифичный рекомби- нантный антиген, продуцируе- мый дендритными клетками Lentivirus-based vector, virus- specific recombinant antigen produced by dendritic cells | I (100) | Март 2020–2023 March 2020–2023 | Ссылка [5] сноска ²⁸ Reference [5] Footnote ²⁸ | Рандомизированные плацебо-контро- лируемые исследования Randomised, placebo-controlled trials |
| | | LV- SMENP- DC | Минигеномная вакцина на ос- нове лентивируса, дендритные клетки, трансфицированные лентивирусным вектором The minigene vaccine, based on lentivirus, dendritic cells transfect- ed by lentiviral vector | | | Ссылка [5] сноска ²⁹ Reference [5] Footnote ²⁹ | |
| Велико- британия UK | Оксфордский университет, AstraZeneca Oxford University, AstraZeneca | ChAdOx1 nCoV-19 | Аденовирусный вектор Adenovirus vector | I–II (543) | Апрель–август 2020 April–August 2020 | Ссылка [16] Reference [16] | Внутримышечное введение липидных наночастиц препарата Intramuscular injection of lipid nanopar- ticles |
| | | | | III (30000) | Май 2020–август 2021 May 2020–August 2021 | Сноска ³⁰ Footnote ³⁰ | |
| США USA | Moderna, Национальный институт аллергологии и инфекционных заболеваний Moderna, National Institute of Allergy and Infectious Diseases | мРНК- 1273 mRNA- 1273 | Липидные наночастицы содержащие фрагмент мРНК вируса SARS-CoV-2 Lipid nanoparticles containing an mRNA fragment of SARS-CoV-2 | I (45) | Март–май 2020 March–May 2020 | Ссылки [5, 17] сноска ³¹ References [5, 17] Footnote ³¹ | Возраст половины испытуемых более 60 лет Half of the subjects were over 60 years old |
| | | | | II (600) | Май–июль 2020 May–July 2020 | Сноска ³² Footnote ³² | Наблюдение за вакцинированными в течение 2 лет Post-vaccination observation for 2 years |
| | | | | III (30000) | Июль 2020– октябрь 2022 July 2020– October 2022 | | |

²⁸ Safety and immunity of Covid-19 aAPC vaccine (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04299724). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04299724>

²⁹ Immunity and safety of Covid-19 synthetic minigene vaccine (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04276896). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276896>

³⁰ Phase III double-blind, placebo-controlled study of AZD1222 for the prevention of COVID-19 in adults (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04516746). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746>

³¹ Safety and immunogenicity study of 2019-nCoV vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04283461). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>

³² A study to evaluate efficacy, safety, and immunogenicity of mRNA-1273 vaccine in adults aged 18 years and older to prevent COVID-19 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04470427). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427>

Продолжение таблицы 3
Table 3 (continued)

| Страна Country | Производитель/ спонсор Manufacturer/sponsor | Название вакцины Vaccine | Платформа Platform | Фаза исследования (количество участников) Phase (number of subjects) | Время проведения Time of the trial | Источник литературы Literature source | Примечание Comments |
|---|---|---|--|--|---|---|---|
| США, Южная Корея USA, South Korea | Inovio Pharmaceuticals, CEPI, Институт здравоохранения Кореи Inovio Pharmaceutical, CEPI, Korea National Institute of Health | INO-4800 | ДНК-плазмида DNA plasmid | I–II (40) | Апрель–ноябрь 2020 April–November 2020 | Сноски ³³ Footnotes ³³ | Фаза I–II в Южной Корее одновременно с фазой I в США Phases I–II in South Korea parallel to Phase I in the USA |
| Германия, США Germany, USA | BioNTech, Fosun Pharma, Pfizer | BNT162 | mРНК mRNA | I–II (60) III (30000) | Апрель 2020– май 2021 April 2020–May 2021 | Ссылка [18] Reference [18] Сноска ³⁴ Footnote ³⁴ | Рандомизированные плацебо-контро- лируемые исследования Randomised, placebo-controlled trials |
| Австралия Australia | Novavax | NVX- CoV2373 | Рекомбинантный белок S виру- са SARS-CoV-2 Recombinant S protein of SARS- CoV-2 | I–II (131) | Май 2020– июль 2021 May 2020–July 2021 | Сноска ³⁵ Footnote ³⁵ | Введение наночастиц препарата с адьювантом Administration of nanoparticles with an adjuvant |
| Россия Russia | «НЦЭМ им. Н.Ф. Гам- лея» Минздрава России Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology | Гам- КОВИД- Вак и Гам- КОВИД- Вак-ЛИО Gam-CO- VID-Vac and Gam- COVID- Vac-LYO | Рекомбинантные аденовирусы человека 5 и 26 типов в каче- стве вектора Recombinant human adenovi- ruses types 5 and 26 used as vectors | I–II (76) | Июнь–август 2020 June–August 2020 | Ссылка [12] Reference [12] | В полной дозе вакцину получили 20 человек (для каждой лекарствен- ной формы) Full vaccine doses were administered to 20 subjects (for each dosage form) |
| | ГНЦ ВБ «Вектор» Роспо- требнадзора State Research Centre of Virology and Biotechnol- ogy "Vector" | ЭпиВак Корона EpiVac Corona | Рекомбинантный белок S вируса SARS-CoV Recombinant S protein of SARS- CoV-2 | III (40000) | Сентябрь 2020– май 2021 September 2020– May 2021 | Сноска ³⁶ Footnote ³⁶ | Рандомизированные плацебо-контро- лируемые исследования Randomised, placebo-controlled trials |
| | | | | I–II (100) | Июль– сентябрь 2020 July–Septem- ber 2020 | Сноска ³⁷ Footnote ³⁷ | Фаза I: 14 волонтеров в возрасте от 18 до 30 лет, фаза II: 86 волонтеров в возрасте от 18 до 60 лет Phase I: 14 volunteers aged 18 to 30, Phase II: 86 volunteers aged 18 to 60 |

³³ IVI, INOVIO, and KNH to partner with CEPI in a phase I/II clinical trial of INOVIO's COVID-19 DNA vaccine in South Korea. <https://www.ivi.int/ivi-inovio-and-knh-to-partner-with-cepi-in-a-phase-i-ii-clinical-trial-of-inovios-covid-19-dna-vaccine-in-south-korea/>

Safety, tolerability and immunogenicity of INO-4800 for COVID-19 in healthy volunteers. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04336410) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336410>

³⁴ Lovelace B. Jr. Pfizer and BioNTech began late-stage human trial for coronavirus vaccine Monday. CNBC. <https://www.cnbc.com/2020/07/27/pfizer-and-biontech-began-late-stage-human-trial-for-coronavirus-vaccine-monday.html>

³⁵ NVX-CoV2373 COVID-19 vaccine candidate phase 1/2, part 1, Clinical Trial Results. <https://www.targetsafty.info/alert/reference/77607>

³⁶ <https://yandex.ru/turbo/gmpnews.ru/s/2020/09/novavax-nachinaet-3-yu-fazu-issledovaniya-effektivnosti-vakciny-ot-covid-19-v-britanii/>

³⁷ Clinical trial of efficacy, safety, and immunogenicity of Gam-COVID-Vac vaccine against COVID-19 (RESIST) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04530396). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530396?term=vaccine&cond=covid-19&draw=3>

Все добровольцы хорошо перенесли исследования, не было зарегистрировано серьезных нежелательных реакций.

В таблице 3 представлен перечень кандидатов в вакцины против COVID-19, находящихся на стадии клинических исследований. Испытуемые вакцины сгруппированы по странам-производителям.

На возможность проведения массовой вакцинации против COVID-19 в будущем могут влиять несколько факторов, из которых главным является материальное обеспечение. Необходимо отметить, что используемая технологическая платформа для создания вакцины не оказывает существенного влияния на затраты.

В настоящее время уже анонсированы исследования, результаты которых в дальнейшем могут быть использованы при создании вакцины против COVID-19, пригодной для проведения массовой иммунизации³⁸.

Наиболее значимыми исследованиями при разработке вакцины против COVID-19 (потенциально пригодной для массового применения) являются следующие. В КНР в мае 2020 г. на 2575 добровольцах было проведено исследование 5 различных вакцин. Следует отметить проведенную Академией военно-медицинских наук КНР разработку генно-инженерной вакцины против COVID-19 на основе человеческого рекомбинантного аденовируса типа 5. Вакцина признана безопасной, при выраженной иммуногенности нежелательные реакции при иммунизации отсутствовали³⁹.

Вакцина против COVID-19, разработанная Институтом биологических продуктов (г. Ухань), в ходе клинических плацебо-контролируемых исследований фазы I/II на 1120 добровольцах показала выраженную иммуногенность. В экспериментах были использованы 3 иммунизирующие дозы (низкая, средняя и высокая) при двукратном введении с интервалом 14, 21 и 28 сут. Установлено, что частота сероконверсии на 28-е сут после заключительной иммунизации при любой из изученных схем составила 100%. При проведении клинических исследований фазы III предполагается кооперация с другими странами. Компания Sinopharm Group Co., Ltd (КНР) планирует производить 200 млн доз вакцины в год⁴⁰.

В мае 2020 г. после получения результатов I фазы клинических исследований вакцины мРНК-1273 компания Moderna приступила к проведению II фазы, в которой приняли участие 600 добровольцев, из которых половина имеет возраст старше 60 лет. 27 июля 2020 г. компания начала проведение III фазы клинических исследований. В рамках III фазы до конца октября предполагается привить 30000 добровольцев из США, среди которых также будут пожилые люди. Вакцинацию 100 мкг

мРНК-1273 или плацебо проведут дважды с промежутком в 28 сут, а затем исследователи (6 раз в течение двух лет) проведут определение уровня антител и будут наблюдать заболевших и отслеживать интенсивность проявления заболевания⁴¹.

Оксфордский университет объявил о разработке вакцины ChAdOx1 nCoV-19 на основе аденовирусного вектора⁴². С 27 марта 2020 г. начаты клинические исследования фазы I с участием 510 добровольцев в возрасте от 18 до 55 лет⁴³. Результатом проведенных исследований явилось создание вакцины, получившей коммерческое название AZD1222, — векторной рекомбинантной вакцины на основе аденовируса шимпанзе, содержащей вставку гена белка S вируса SARS-CoV-2. Предполагается, что эта вакцина будет использоваться при двукратном введении: праймирование в дозе $5,0 \times 10^{10}$, бустирование — $2,5 \times 10^{10}$ вирусных частиц (в пересчете на рекомбинантный вирус)⁴⁴. В настоящее время проводятся клинические исследования III фазы вакцины AZD1222 на 30000 взрослых добровольцах.

В настоящее время создаются производственные мощности для наработки необходимых объемов вакцин против COVID-19. Британско-шведская компания AstraZeneca создала производственные линии для выпуска вакцин в США, Европе, Индии, планируется создание такой линии и в КНР⁴⁵.

В конце августа в США начата III фаза клинических исследований вакцины ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), однако испытания были приостановлены после того, как в ходе испытаний в Британии у одного из волонтеров был диагностирован поперечный миелит, воспаление спинного мозга, обычно вызываемое инфекциями. Несмотря на то что не установлена связь между получением экспериментальной вакцины и заболеванием миелитом, данное обстоятельство может задержать сроки поступления вакцины на рынок⁴⁶.

Проблемы, возникшие при исследованиях вакцины ChAdOx1 nCoV-19, к сожалению, не являются уникальным явлением при создании медицинских средств защиты в отношении COVID-19. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) уведомило компанию Inovio о том, что имеет ряд вопросов до получения разрешения на проведение II фазы клинических исследований кандидатной вакцины INO-4800. Заявка на проведение клинических исследований нового лекарственного препарата в рамках фазы II/III приостановлена до октября 2020 г.⁴⁷

До конца 2020 г. компания AstraZeneca планирует выпустить 300 млн доз вакцины в США, 100 млн доз в Великобритании, а затем довести ежегодный выпуск до 2 млрд доз⁴⁸. Такое количество выпускаемой вакцины может быть рентабельным

³⁸ Gavi. The vaccine alliance. COVAX. <https://www.gavi.org/covax-facility>

³⁹ В Китае рассказали об испытании пяти вакцин от коронавируса. 15.05.2020. <https://ria.ru/20200515/1571527457.html>

⁴⁰ Вакцина против SARS-CoV-2 от Sinopharm демонстрирует многообещающие результаты. <https://gmpnews-ru.turbopages.org/gmpnews.ru/s/2020/06/vakcina-protiv-sars-cov-2-ot-sinopharm-demonstriruet-mnogoobeshhayushhie-rezultaty/>

⁴¹ A study to evaluate efficacy, safety, and immunogenicity of mRNA-1273 vaccine in adults aged 18 years and older to prevent COVID-19 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04470427). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427>

⁴² «АстраЗенека» и Оксфордский университет объявили о соглашении по разработке вакцины от COVID-19 <https://gmpnews-ru.turbopages.org/gmpnews.ru/s/2020/05/astrazeneca-i-oxfordskij-universitet-obyavili-o-soglashenii-po-razrabotke-vakciny-ot-covid-19/>

⁴³ В Институте исследования вакцин им. Эдварда Дженера начали испытания вакцины от коронавируса на людях. Успех не гарантирован, проблемы — почти наверняка. <https://www.bbc.com/russian/features-52395916>

⁴⁴ AZD1222 SARS-CoV-2 Vaccine. <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/azd1222-sars-cov-2-vaccine>

⁴⁵ Британская AstraZeneca начала производство вакцины от COVID-19, не закончив тестирование. <https://us.vesti.news/britanskaya-astrazeneca-nachala-proizvodstvo-vaktsiny-2020060514480716.htm>

⁴⁶ Phillips N, Cyranoski D, Mallapaty S. A leading coronavirus vaccine trial is on hold: scientists react. Nature. 2020. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02594-w>

⁴⁷ <https://finance.rambler.ru/other/44919952-amerikanskaya-kompaniya-priostanovila-ispytaniya-vaktsiny-protiv-koronavirusa/>

⁴⁸ AstraZeneca advances response to global COVID-19 challenge as it receives first commitments for Oxford's potential new vaccine. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/articles/2020/astrazeneca-advances-response-to-global-covid-19-challenge-as-it-receives-first-commitments-for-oxfords-potential-new-vaccine.html>

лишь в случае ее глобального использования. Поэтому финансирование разработок по созданию вакцин против COVID-19 можно рассматривать как борьбу за перспективный рынок сбыта препарата, который при возникновении новой пандемии заболевания будет востребован системой здравоохранения во всем мире.

В КНР и Великобритании уже анонсировано массовое производство данных вакцин.

Пострегистрационные клинические исследования вакцины «Спутник V» в России начаты 7 сентября 2020 г. В рандомизированных слепых исследованиях принимают участие 40000 человек старше 18 лет, случайным образом разделенных на 2 группы: опытную (30000 человек) и контрольную (10000 человек) с введением плацебо. Добровольцы распределены по следующим возрастным группам: 18–30, 31–40, 41–50, 51–60 лет и старше 60 лет. Каждый проходит наблюдение в течение 180 ± 14 сут после первой иммунизации. Проведено двукратное внутримышечное введение добровольцам вакцины (опытная группа) и плацебо (контрольная группа), интервал между введениями составил 21 ± 2 сут. Наблюдение за состоянием добровольцев проводится и будет проведено на 28 ± 2 , 42 ± 2 , и 180 ± 14 сут после первой иммунизации. У добровольцев будет проведено определение титра вируснейтрализующих антител (ВНА), титра антител к S-белку вируса SARS-CoV-2, интерферона γ , CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и динамика их изменений. Основным результатом проводимых исследований будет сравнение доли заболевших COVID-19 в опытной и контрольной группах. В связи с выходом второй волны пандемии COVID-19 с конца сентября 2020 г. на фазу экспоненциального роста имеется реальная возможность доказательства эффективности вакцины путем регистрации «значимых» различий между опытной и контрольной группами. Срок окончания исследований — 1 мая 2021 г.⁴⁹ Массовое производство вакцины «Спутник V» начато в конце сентября 2020 г. До настоящего времени у вакцинированных не отмечено ни одного случая тяжелой формы COVID-19. Согласно предварительным данным эффективность вакцины превышает 92%.⁵⁰

13 октября 2020 г. в Государственном реестре лекарственных средств зарегистрирована однокомпонентная пептидная вакцина против COVID-19 ЭпиВакКорона, разработанная в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора⁵¹. Предполагаемый способ применения вакцины — двукратное внутримышечное введение препарата в объеме 0,5 мл с интервалом 21 сут. I и II фазы клинических исследований были проведены с июля по сентябрь 2020 г. на 100 добровольцах. Следующую, третью фазу клинических исследований планируется проводить с ноября 2020 г. на 3000 добровольцев.

Заключение

На основании анализа информации о разработке и клинических исследованиях вакцин против COVID-19 в различных странах, достоинств и недостатков различных платформ для создания вакцин и возможном дизайне вакцин нового поколения сделан вывод о том, что вакцины против COVID-19 могут быть созданы как для иммунизации групп риска, так и для проведения массовой иммунизации с целью предотвращения повторной пандемии заболевания. С нашей точки зрения,

приоритетное положение при решении задачи по разработке вакцины, пригодной для проведения массовой иммунизации, в настоящее время занимает создание векторных рекомбинантных вакцин на основе аденовируса человека или обезьян, производство которых уже сейчас возможно в промышленных масштабах.

Вклад авторов. Г. Г. Онищенко — обоснование концепции проводимых исследований; Т. Е. Сизикова — анализ и обобщение данных литературы по созданию вакцин против COVID-19, обобщение опубликованных данных клинических исследований, написание текста рукописи; В. Н. Лебедев — анализ существующих технологических платформ для создания вакцин против COVID-19; С. В. Борисевич — анализ и обобщение данных литературы по COVID-19, разработка дизайна исследования, редактирование и переработка текста рукописи.

Authors' contributions. Gennadiy G. Onishchenko—substantiation of the study concept; Tatyana E. Sizikova—analysis and summarising of literature data on COVID-19 vaccine development, summarising of published data on clinical trials; writing the text; Vitaliy N. Lebedev—analysis of the existing technological platforms for COVID-19 vaccine development; Sergey V. Borisevich—analysis and summarising of literature data on COVID-19, elaboration of the study design, editing and revision of the paper.

Благодарности. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. С. В. Борисевич является членом редакционного совета журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Conflict of interest. Sergey V. Borisevich is a member of the Editorial Council of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

Литература/References

- Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
- Львов ДК, Альховский СВ, Колобухина ЛВ, Бурцева ЕИ. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (*Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(1):6–15. [Lvov DK, Alkhovsky SV, Kolobukhina LV, Burtseva EI. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (*Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus*, Subgenus *Sarbecovirus*): lessons of SARS-CoV outbreak. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, Russian Journal*. 2020;65(1):6–15 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>
- Fine P, Eames K, Heymann DL. «Herd immunity»: a rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):911–6. <https://doi.org/10.1093/cid/cir007>
- Holme P, Masuda N. The basic reproductive number as a predictor for epidemic outbreaks in temporal networks. *Plos*

⁴⁹ Clinical trial of efficacy, safety, and immunogenicity of Gam-COVID-Vac vaccine against COVID-19 (RESIST) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04530396). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530396?term=vaccine&cond=covid-19&draw=3>

⁵⁰ Эффективность вакцины «Спутник V» против коронавируса составила 92% в ходе первого промежуточного анализа данных фазы III клинических исследований в РФ. <https://sputnikvaccine.com/rus/newsroom/pressreleases/effektivnost-vaktsiny-sputnik-v-protiv-koronavirusa-sostavila-92-v-khode-pervogo-promezhutochnogo-analiza-dannykh-fazy-III-klinicheskikh-issledovaniy-v-RF>

⁵¹ <http://grls.rosminzdrav.ru>

- ONE. 2015;10(3):e0120567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120567>
5. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305–6. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
 6. Feldmann H, Jones S, Klenk HD, Schnittler HJ. Ebola virus: from discovery to vaccine. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(8):677–85. <https://doi.org/10.1038/nri1154>
 7. Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Vet Microbiol*. 2020;244:108693. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108693>
 8. Yip MS, Leung NH, Cheung CY, Li PH, Lee HH, Daëron M, et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virology*. 2014;11:82. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-82>
 9. Jaume M, Yip MS, Cheung CY, Leung HL, Li PH, Kien F, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J Virol*. 2011;85(20):10582–97. <https://doi.org/10.1128/JVI.00671-11>
 10. Cai Y, Zhang J, Xiao T, Peng H, Sterling SM, Walsh RM Jr, et al. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science*. 2020;369(6511):1586–92. <https://doi.org/10.1126/science.abd4251>
 11. Sohag AAM, Hannan MA, Rahman S, Hossain M, Hasan M, Khan MK, et al. Revisiting potential druggable targets against SARS-CoV-2 and repurposing therapeutics under preclinical study and clinical trials: a comprehensive review. *Drug Dev Res*. 2020. <https://doi.org/10.1002/ddr.21709>
 12. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubcova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations two open non-randomized phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
 13. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396(10249):479–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)
 14. Yan-Jun Zhang, Gang Zeng, Hong-Xing Pan, Chang-Gui Li, Biao Kan, Ya-Ling Hu, et al. Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18–59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20161216>
 15. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;324(10):951–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>
 16. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396(10249):479–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)
 17. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 — preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2022483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
 18. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study to describe the safety and immunogenicity of a COVID-19 RNA vaccine candidate (BNT162b1) in adults 18 to 55 years of age: interim report. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570>

Об авторах / Authors

Онищенко Геннадий Григорьевич, д-р мед. наук, проф., акад. РАН. *Gennadiy G. Onishchenko*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0135-7258>

Сизикова Татьяна Евгеньевна, канд. биол. наук. *Tatyana E. Sizikova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Лебедев Виталий Николаевич, д-р биол. наук, проф. *Vitaliy N. Lebedev*, Dr. Sci. (Biol.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Борисевич Сергей Владимирович, д-р биол. наук, проф., член-корр. РАН. *Sergey V. Borisevich*, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Corr. Member of RAS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Поступила 06.08.2020

После доработки 16.11.2020

Принята к публикации 04.12.2020

Received 6 August 2020

Revised 16 November 2020

Accepted 4 December 2020